

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



556016

(43) 国際公開日  
2004 年11 月18 日 (18.11.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/098611 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/5585, 31/4184, 45/00,  
A61P 9/12, 13/12, C07D 307/93, 403/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/006412

(22) 国際出願日: 2004 年5 月6 日 (06.05.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2003-131664 2003 年5 月9 日 (09.05.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 東レ株式  
会社 (TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP]; 〒1038666  
東京都中央区日本橋室町 2 丁目 2 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 車谷 元 (KU-  
RUMATANI, Hajimu) [JP/JP]; 〒2510038 神奈川県藤  
沢市鶴沼松が岡 2 - 6 - 7 Kanagawa (JP). 田村 光孝  
(TAMURA, Mitsutaka) [JP/JP]; 〒2510874 神奈川県藤  
沢市花の木 1 8 - 3 4 K - 花の木 1 0 1 Kanagawa  
(JP).

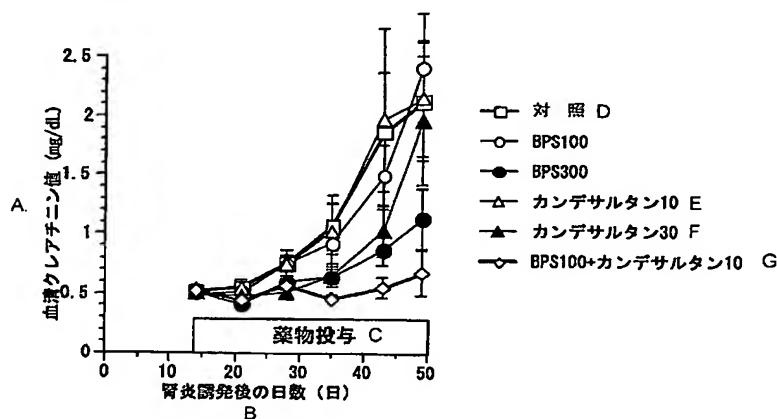
(74) 代理人: 谷川 英次郎 (TANIGAWA, Hidejiro); 〒  
1020072 東京都千代田区飯田橋 4 丁目 5 番 1 2 号 岩  
田ビル 6 階 谷川国際特許事務所内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,

[続葉有]

(54) Title: FORTIFIER

(54) 発明の名称: 増強剤



A...SERUM CREATININE LEVEL (mg/dL)  
B...NO. OF DAYS AFTER INDUCTION OF KIDNEY INFLAMMATION  
C...DRUG ADMINISTRATION  
D...CONTROL  
E...CANDESARTAN 10  
F...CANDESARTAN 30  
G...BPS100+ CANDESARTAN 10

(57) Abstract: A fortifier capable of fortifying the therapeutic or preventive effects of renin-angiotensin inhibitor, such as Candesartan cilexetil, on kidney diseases. This fortifier comprises a specified prostaglandin I derivative, such as Beraprost Sodium, as an active ingredient.

(57) 要約: カンデサルタン・シレキシセルのようなレニン-アンジオテンシン系の阻害剤による腎疾患の治療または予防効果を増強する増強剤が開示されている。増強剤は、ベラプロストナトリウムのような、特定のプロスタグランジンI誘導体を有効成分として含有する。

WO 2004/098611 A1



NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG).

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

## 増強剤

## 技術分野

本発明は、腎疾患の治療または予防用医薬に関し、特に、レニン-アンジオテ  
5   ンシン系の阻害剤投与による腎疾患の治療または予防効果の増強剤に関する。

## 背景技術

近年、腎障害を有する患者数はますます増加する傾向を示している。その理由  
として、生活環境の変化や高齢化、さらに近年の糖尿病患者の増大に伴う糖尿病  
性腎症の増加があげられる。腎の機能低下によって腎不全をきたし、透析を導入  
10   せざるを得ない患者数は年々増加している。透析療法は週2から3回の通院を余  
儀なくされるほか、赤血球の産生・成熟障害や、長期の透析に伴うアルミニウ  
ムや $\beta_2$ ミクログロブリンなどの蓄積が原因となる合併症の出現、心血管病変の  
増加などなお多くの課題を残している。特に原疾患が糖尿病性腎症で透析に至っ  
た場合、以後の5年生存期間はわずか50%程度にすぎない。このため腎疾患の  
15   進行を抑制し、透析までの期間を有効にのばす薬剤が切望されている。

腎疾患の進行抑制のために、たとえば低タンパク食などの食事療法に加え、降  
圧療法が一般的に行われている。さらに糸球体腎炎では炎症反応を抑制するた  
めにステロイド剤や免疫抑制剤の投与がおこなわれるほか、糖尿病性腎症では厳密  
な血糖コントロールを目的にインシュリンや経口糖尿病薬の処方がおこなわれて  
20   いる。

また腎不全に至った患者には、降圧療法に加え血液中の電解質の上昇を抑制す  
る薬剤の投与、低タンパク食の処方が行われる。また腎性貧血をきたした場合に  
は、エリスロポエチンの投与が行われる。また病態の進行を遅らせたり尿毒症状  
を改善するために、経口活性炭製剤が用いられることがある。

25   しかしながらこうした治療を行っていても、病態の進行を十分には阻止できな  
いのが現状である。

腎炎や糖尿病性腎症、腎不全などの腎疾患では高血圧を伴うことが多く、また  
高血圧は腎疾患の悪化要因の一つと考えられているので、腎疾患の進行の抑制を

期待して降圧剤の投与が行われている。なかでも、レニン－アンジオテンシン系阻害剤が特に注目を集めている。強力な血圧上昇作用をもつアンジオテンシンⅠは、アンジオテンシン変換酵素（ACE）によってアンジオテンシンⅠから生成される。このため、ACEを阻害する物質は降圧作用を有しており、広く降圧剤として用いられている。しかしながら、ACE阻害剤は共通に空咳などの副作用があることが知られている。他の型のレニン－アンジオテンシン系阻害剤として、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤がある。アンジオテンシンⅡの受容体にはAT1とAT2の2種類のサブタイプが知られているが、このうちAT1受容体の拮抗剤がACEよりも副作用が少ない降圧剤として広く用いられるようになっている。

ACE阻害剤およびアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤は、動物モデルや臨床において慢性糸球体腎炎や糖尿病性腎症の進行を抑制することが報告されている（Am J Med 1995 Nov;99(5):497-504、Diabetologia 1996 May;39(5):587-93、N Engl J Med 2001 Sep 20;345(12):861-9、J Hypertens 1993 Sep;11(9):969-75）。さらに、ACE阻害剤やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤は、降圧作用によらない腎保護作用を併せ持つと考えられており、たとえばイルベサルタンの糖尿病性腎症の進行抑制効果は、カルシウム拮抗剤によって血圧をコントロールした場合に比較して優位であったとの報告がなされている（N Engl J Med 2001 Sep 20;345(12):851-60）。このため特に糖尿病性腎症患者においては、血圧が正常範囲であっても、ACE阻害剤やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤が広く用いられている。

このように、ACE阻害剤やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤をはじめとするレニン－アンジオテンシン系抑制剤の、腎疾患における有用性は臨床において広く認知されているといつてよい。

しかしながら、ACE阻害剤やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤の腎疾患進行抑制効果の限界もまた明らかになってきている。たとえば、代表的なアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤であるロサルタンの糖尿病性腎症患者を対象とした臨床試験において、クレアチニンの倍加、透析への移行、死亡の複合リスクが軽減

することが証明された。しかしそのリスク低減率はわずか16.1%であった（N Engl J Med 2001 Sep 20;345(12):861-9）。その抑制の程度が十分でないことは、ACE阻害剤やアンジオテンシンII受容体拮抗剤が、降圧剤として既に広く腎疾患患者に用いられているにもかかわらず、新たに透析が必要となる患者が本邦だけでも年間3万人を越え、年々増え続けていることから明らかである。

プロスタグランジンI誘導体のアイロプロストが、糸球体腎炎モデルであるThy1誘発の腎炎モデルで、尿タンパクを低下させることが報告されている（Am J Pathol 1993 Feb;142(2):441-50）。また、プロスタグランジンI誘導体のベラプロストナトリウムが糸球体腎炎モデルラット（Kidney Int 1998 May;53(5):1314-20）、糖尿病性腎症患者（Nephron 2002 Dec;92(4):788-96）の尿タンパクを低下させる。さらにシカプロストが、ストレプトゾトシンによって誘発した糖尿病性腎症ラットや（J Hypertens Suppl 1993 Dec;11 Suppl 5:S208-9）、片腎摘出と高ナトリウムおよび高タンパク負荷による腎機能障害を抑制することが報告されている（Am J Hypertens 1997 10:209-16）。

WO00/67748には、ベラプロストナトリウムを含むm-フェニレンPGI<sub>2</sub>誘導体が腎不全治療に有効であることが、WO99/13880には、ベラプロストナトリウムを含むm-フェニレンPGI<sub>2</sub>誘導体が腎炎、糸球体腎炎、糖尿病性腎症に有効であることが、またWO02/080929にはベラプロストナトリウムを含むm-フェニレンPGI<sub>2</sub>誘導体が間質性腎炎に有効であることが記載されている。

しかしながら、こうした文献中には、それぞれプロスタグランジンI誘導体単独での腎障害の進行に対する効果が記載されているだけで、このプロスタグランジンI誘導体とレニン-アンジオテンシン系の抑制剤の併用については全く触れられていない。

また、天然型とは異なる特殊な構造を有する新規プロスタノイン酸型の化合物であるインターフェニレン-9-チア-11-オキソ-12-アザプロスタノイン酸化合物と、アンジオテンシン変換酵素阻害剤との新規組成物が報告されている。これらの化合物が特に強い腎血管の拡張作用をもつこと、この組成物が高血圧の治療に有用であることが記載されている。しかしながら、本特許文献中の化合

物はプロスタグランジン類とは異なることに加え、本化合物がアンジオテンシン変換酵素阻害剤の腎疾患の抑制効果を増強するかどうかについて、何ら触れられていない（特開昭60—23324）。

さらに、プロスタグランジン I 誘導体の一種のシカプロスト と ACE 阻害剤の一種であるフォシノプリル（ fosi<sup>5</sup>nopril）を、糖尿病モデルラットに併用し、糖尿病性腎症の進展を評価した結果が報告されている（Am J Hypertens. 1997 10:202-8）。本文献によれば、それぞれの薬剤を単独で投与した群ではコントロール群に比較して、尿タンパクなどの腎機能パラメータや、腎組織の障害が軽度であったが、両者を併用しても、それぞれの薬剤を単独投与した際以上の効果は認められず、併用の効果がなかったとされている。

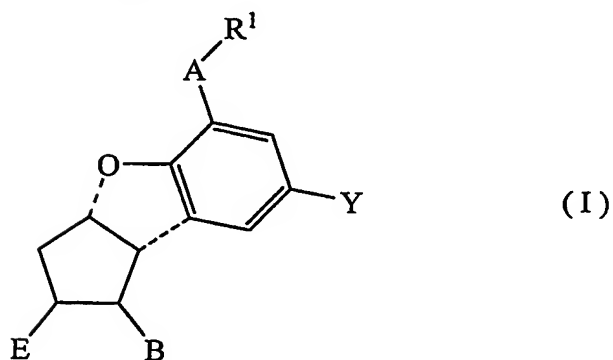
#### 発明の開示

本発明の目的は、レニン—アンジオテンシン系の阻害剤投与による腎疾患の治療または予防効果の増強剤を提供することである。

本願発明者らは、鋭意研究の結果、特定のプロスタグランジン I 誘導体が、レニン—アンジオテンシン系の阻害薬の腎障害進行抑制効果を、きわめて特徴的に増強することを見だし、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、一般式（I）で表されるプロスタグランジン I 誘導体を有効成分として含有する、レニン—アンジオテンシン系の阻害剤投与による腎疾患の治療または予防効果の増強剤である。

一般式（I）



〔式中、

R<sup>1</sup>は、

(A)  $\text{COOR}^2$ 、ここで $\text{R}^2$ は、

水素または薬理学的に受け入れられる陽イオン、

2) 炭素数1～12の直鎖アルキルまたは炭素数3～14の分岐アルキル

$\text{Z-R}^3$ 、ここでZは原子価結合、または $\text{C}_t\text{H}_{2t}$ で表される直鎖または分岐アルキレンであり、tは1～6の整数を示し、 $\text{R}^3$ は炭素数3～12のシクロアルキルまたは $\text{R}^4$ の1～3個で置換された炭素数3～12の置換シクロアルキルであり、 $\text{R}^4$ は水素または炭素数1～5のアルキル、

$-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$ 、ここで、nは1～5の整数、

$-\text{Z-Ar}^1$ 、ここでZは前記定義に同じ、 $\text{Ar}^1$ はフェニル、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、 $\alpha$ -フリル、 $\beta$ -フリル、 $\alpha$ -チエニル、 $\beta$ -チエニルまたは置換フェニル（ここで置換基は少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニル、フェノキシ、p-アセトアミドベンズアミド、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{Ph}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 若しくは $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ であるもの）、

$-\text{C}_t\text{H}_{2t}\text{COOR}^4$ 、ここで $\text{C}_t\text{H}_{2t}$ 、 $\text{R}^4$ は前記定義に同じ、

$-\text{C}_t\text{H}_{2t}\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、ここで $\text{C}_t\text{H}_{2t}$ 、 $\text{R}^4$ は前記定義に同じ、

$-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ 、ここで $\text{R}^5$ は水素またはベンゾイル、 $\text{R}^6$ はフェニル、p-ブロモフェニル、p-クロロフェニル、p-ビフェニル、p-ニトロフェニル、p-ベンズアミドフェニル、2-ナフチル、

$-\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{W}-\text{R}^7$ 、ここで、Wは $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CR}^7-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり、 $\text{R}^7$ は水素、炭素数1～30の直鎖もしくは分岐アルキルまたは炭素数1～30のアラルキルであり、pは1～5の整数、または、

$10) -\text{CH}(\text{CH}_2\text{OR}^8)_2$ 、ここで $\text{R}^8$ は炭素数1～30のアルキルまたはアシル、

(B)  $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、

(C)  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、

ここで $R^9$ は水素、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～12の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数4～13のシクロアルキルアルキレン、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は上記（A）5）の場合と同義）、炭素数7～12のアラルキルまたは $-SO_2R^{10}$ を表わし、 $R^{10}$ は炭素数1～10のアルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は上記（A）5）の場合と同義）、炭素数7～12のアラルキルを表わし、2つの $R^9$ は同一でも異なってもよいが、一方が $-SO_2R^{10}$ を表わす場合は他の $R^9$ は $-SO_2R^{10}$ ではないものとする、または、

（D） $-CH_2OTHP$ （THPはテトラヒドロピラニル基）であり、

Aは、

$-(CH_2)_m-$ 、

$-CH=CH-CH_2-$ 、

$-CH_2-CH=CH-$ 、

$-CH_2-O-CH_2-$ 、

$-CH=CH-$ 、

$-O-CH_2-$ または

7)  $-C\equiv C-$ であり、ここで、 $m$ は1から3の整数を示し、

Yは、水素、炭素数1～4のアルキル、塩素、臭素、フッ素、ホルミル、メトキシまたはニトロであり、

Bは、 $-X-C(R^{11})(R^{12})OR^{13}$ 、ここで、 $R^{11}$ は水素または炭素数1～4のアルキルであり、 $R^{13}$ は水素、炭素数1～14のアシル、炭素数6～15のアロイル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1-エトキシエチルまたはt-ブチルであり、

Xは、

$-CH_2-CH_2-$ 、

$-CH=CH-$ 、または

$-C\equiv C-$ であり、

$R^{12}$ は、



炭素数 1 ～ 12 の直鎖アルキル、炭素数 3 ～ 14 の分岐アルキル、

—Z—Ar<sup>2</sup> ここでZは前記定義に同じ、Ar<sup>2</sup>はフェニル、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル、または少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数 1 ～ 4 のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニル、

—C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>OR<sup>14</sup>、ここでC<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>は前記定義に同じ、R<sup>14</sup>は炭素数 1 ～ 6 の直鎖アルキル、炭素数 3 ～ 6 の分岐アルキル、フェニル、少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数 1 ～ 4 のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、または、炭素数 1 ～ 4 の直鎖アルキルの 1 ～ 4 個で置換されたシクロペンチル若しくはシクロヘキシル、

—Z—R<sup>3</sup>、ここでZ、R<sup>3</sup>は前記定義に同じ、

—C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>—CH=C(R<sup>15</sup>)R<sup>16</sup>、ここでC<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>は前記定義に同じ、R<sup>15</sup>及びR<sup>16</sup>は互いに独立に水素、メチル、エチル、プロピル若しくはブチル、または

6) —C<sub>u</sub>H<sub>2u</sub>—C≡C—R<sup>17</sup>、ここでuは 1 ～ 7 の整数であり、C<sub>u</sub>H<sub>2u</sub>は直鎖若しくは分岐アルキレンを表わし、R<sup>17</sup>は炭素数 1 ～ 6 の直鎖アルキルを表わし、

Eは、水素または—OR<sup>18</sup>、ここでR<sup>18</sup>は炭素数 1 ～ 12 のアシル、炭素数 7 ～ 15 のアロイル若しくはR<sup>2</sup>（ここでR<sup>2</sup>は前記定義に同じ）を表わし、

一般式はd体、l体またはd l体を表わす]

を提供する。

また、本発明は、上記本発明の増強剤と、レニン-アンジオテンシン系阻害剤とを有効成分として含む、腎疾患の治療又は予防剤を提供する。さらに、本発明は、上記本発明の増強剤と、レニン-アンジオテンシン系阻害剤を有効成分として含む薬剤とを別個に含み、該増強剤及びレニン-アンジオテンシン系阻害剤を同時に又は時間をずらして投与するための、腎疾患の治療又は予防用薬剤キットを提供する。さらに本発明は、レニン-アンジオテンシン系の阻害剤を投与され

る患者に、上記本発明の増強剤を投与することを含む、レニン-アンジオテンシン系の阻害剤による腎疾患の治療または予防効果の増強方法を提供する。さらに本発明は、上記本発明の腎疾患の治療若しくは予防剤、又は腎疾患の治療若しくは予防用薬剤キットに含まれる薬剤を投与することを含む、腎疾患の治療又は予防方法を提供する。さらに、本発明は、上記一般式(I)で表されるプロスタグランジン I 誘導体の、レニン-アンジオテンシン系の阻害剤投与による腎疾患の治療または予防効果の増強剤を製造するための使用を提供する。

本発明により、レニン-アンジオテンシン系阻害剤のもつ優れた腎疾患の進行抑制効果が増強されることが明らかになった。したがって、所定の効果を得るために必要な投与量を互いに減少させることができるほか、互いの副作用を低減することができる、服用に関するコンプライアンスを向上させることができる。また、従来のレニン-アンジオテンシン系阻害剤の効果が十分でない、腎疾患を有効かつ安全に治療することが可能である。

#### 図面の簡単な説明

図 1 は、本発明の実施例及び比較例の組成物の、腎炎誘発ラットモデルにおける薬理効果を示す図である。

図 2 は、本発明の実施例及び比較例の組成物の、腎炎誘発ラットモデルにおける薬理効果を示す図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明の増強剤に有効成分として含有されるプロスタグランジン I 誘導体は、上記一般式(I)で表されるものである。

上記一般式(I)で表される化合物の中でも、

$R^1$ は、 $COOR^2$ 、

ここで $R^2$ は、水素または薬理学的に受け入れられる陽イオンであり、

Aは、

1)  $-(CH_2)_m-$

2)  $-CH_2-CH=CH-$

ここで、mは1から3の整数を示す、であり、

Yは、水素であり、

Bは、 $-X-C(R^{11})(R^{12})OR^{13}$

ここで、 $R^{11}$ 、 $R^{13}$ は水素であり、Xは、

1)  $-CH=CH-$

5 2)  $-C\equiv C-$ であり、

$R^{12}$ は、

1)  $-Z-Ar^2$

ここでZは原子価結合、または $C_tH_{2t}$ で表される直鎖または分岐アル  
キレンであり、tは1～6の整数を示し、 $Ar^2$ はフェニル、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$   
10 -ナフチル、または少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオ  
ロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもし  
くはフェノキシ置換したフェニルを表わし、または、

2)  $-Z-R^3$

15 ここでZは前記定義に同じ、 $R^3$ は炭素数3～12のシクロアルキルを  
表し、または、

3)  $-C_uH_{2u}-C\equiv C-R^{17}$

ここでuは1～7の整数であり、 $C_uH_{2u}$ は直鎖または分岐アルキレン  
を表わし、 $R^{17}$ は炭素数1～6の直鎖アルキルを表わす、一般式はd体、l体  
またはdl体を表わす。

20 が好ましい。

さらに好ましい化合物として、上記一般式(I)で表される化合物の中でも  
 $R^1$ は、 $COOR^2$ 、ここで $R^2$ は、水素または薬理学的に受け入れられる陽イオ  
ン、

Aは、 $-(CH_2)_m-$ であり、ここで、mは1から3の整数を示し、

25 Yは、水素、であり、

Bは、 $-X-C(R^{11})(R^{12})OR^{13}$ 、ここで、 $R^{11}$ 及び $R^{13}$ は水素であ  
り、

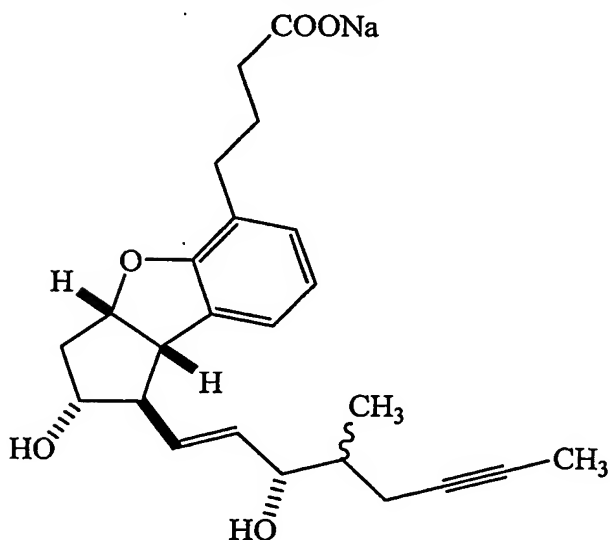
Xは、 $-CH=CH-$ 、であり、

$R^{12}$ は、 $-C_uH_{2u}-C\equiv C-R^{17}$ 、ここで $u$ は1～7の整数であり、 $C_uH_{2u}$ は直鎖若しくは分岐アルキレンを表わし、 $R^{17}$ は炭素数1～6の直鎖アルキルを表わし、

$E$ は、水素または $-OR^{18}$ 、ここで $R^{18}$ は $R^2$ （ここで $R^2$ は前記定義に同じ）を表わし、

一般式は $d$ 体、 $l$ 体または $d,l$ 体を表わす、で表わされる化合物があげられる。

特に下記式で示されるベラプロストまたはそれらの塩若しくはエステル類等が挙げられるが、これに限定されるわけではない。



本発明において、一般式(1)で表される化合物またはその塩、特にベラプロストナトリウムは、長期間安定であるほか、経口投与でのバイオアベイラビリティが高い。このため腎疾患患者、特に慢性腎疾患患者では、長期にわたる服用が求められるため、特に好ましく用いることができる。

上記一般式(1)で表される4, 8-インター $m$ -フェニレンプロスタグランジン $I_2$ 誘導体は、公知であり、例えば特公平1-53672号公報に記載されている公知の方法で製造することができる。

上記した一般式(1)で表される4, 8-インター $m$ -フェニレンプロスタグランジン $I_2$ 誘導体は、単独でも2種以上を組み合わせることもできる。

またプロスタグランジン $I$ 誘導体として、次の化合物を使用することも可能である、イロプロスト (iloprost)、エポプロステノールナトリウム (epoprost

enol sodium)、カルバサイクリン (carbacyclin)、シカプロスト (cicaprost)、エプタプロスト (eptaprost)、アタプロスト (ataprost)、シプロステン (ciprostone)、タプロステン (taprostene)、クリンプロスト (clinprost)、ニレプロスト (nileprost)、ナクサプロステン (naxaprostone)、トレプロスチニル (treprostiniil)、ピミルプロスト (pimilprost)、CS-570 (明日の新薬2003年4月24日)、TY-11223 (明日の新薬2003年4月24日)、TTC909 (明日の新薬2003年4月24日)、OP-2507 (明日の新薬2003年4月24日)。

さらに、以下のプロスタグランジン I 誘導体を使用することも可能である。K P-10614、CH-5084、SC-43350、RS-93427、U-68215、RO-23-6416、CH-169、TEI-9063、AFP-07、サイロプロスト、CS570、M-19791、Hoe892、R-59274、CG4203。

また、(16S)-15-デオキシ-16-ヒドロキシ-16-メチル-9(17O)-メタノ- $\Delta^6(9\alpha)$ -プロスタグランジン I<sub>1</sub>、9(17O)-メタノ- $\Delta^6(9\alpha)$ -プロスタグランジン I<sub>1</sub>メチルエステル、17(S)-20-ジメチル-9(17O)-メタノ- $\Delta^6(9\alpha)$ -プロスタグランジン I<sub>1</sub>メチルエステル、特開平8-245498号公報に記載の15R-イソカルバサイクリン誘導体、特願平9-160320号に記載の15R-16-m-トリル-17, 18, 19, 20-テトラノルイソカルバサイクリンまたはそのメチルエステルも使用できる。

さらに、プロスタグランジン I<sub>2</sub>と同様の作用例えば、血小板作用や血管拡張作用をもつことが報告されている、サミキソグレル (samixogrel:明日の新薬2003年4月24日)、BMY-42239 (明日の新薬2003年4月24日)、BMY-45778 (明日の新薬2003年4月24日)、ONO-1301 (明日の新薬2003年4月24日)、さらには、EP0542203、EP0548959、EP0578847、EP0558062、EP0581187、WO9813356、特開2000-191523、WO02/088084、特許第3245864号に記載された化合物があり、これらも用いることが

できる。

本発明において、対象となるレニン-アンジオテンシン系の阻害剤としては、ACE阻害剤、アンジオテンシンII受容体拮抗剤、キマーゼ阻害薬およびレニン阻害薬があげられるが、特にACE阻害剤およびアンジオテンシンII受容体拮抗剤が好ましく用いられる。

特に広く臨床使用され、その安全性と有効性が腎疾患において示されている薬剤が好ましく用いられる。

本発明に用いることのできるACE阻害剤の具体例として、次の各種低分子化合物があるがこれらに限定されない。

エナラプリル (enalapril maleate)、アラセプリル (alacepril)、デラプリル (delapril)、ラミプリル (ramipril)、カプトプリル (captopril)、リシノプリル (lisinopril)、ベナゼプリル (benazepril hydrochloride)、リベンザプリル (libenzapril)、キナプリル (quinaprilat)、イミダプリル (imidapril hydrochloride)、ゾフェノプリル (zofenopril calcium)、フォシノプリル (fosinopril sodium)、シラザプリル (cilazapril)、テモカプリル (temocapril hydrochloride)、スピラプリル (spirapril hydrochloride)、ペリンドプリル (perindopril erbumine)、モエキシプリル (moexipril hydrochloride)、トランドラプリル (trandolapril)、オマパトリラート (omapatrilat)、セロナプリル (ceronapril hydrate)、イドラプリル (idrapril)、ミザンプリル (mixanpril)、モベルチプリル (moveltipril calcium)、レンチアプリル (rentiapril)、ウチバプリル (utibapril)、シネコル (synecor)、スピラプリラート (spiraprilat)、ザビシプリル (zabicipril hydrochloride)、E-4030 (Drug Data Report, Vol.22, p510, 2000)、セラノプリル、デラプリル、プレんチル (prentyl)、ラマプリル、ゾフェノプリル、サムパトリラート (Sampatrilat)、ペントプリル (Pentopril)、リベンザプリル (Libenzapril)、ペリンドプリラート (Perindoprilat)、スピラプリラート (Spiraprilat)、BRL-36378 (N-[4-(2,3-Dihydrobenzofuran-2-yl)-1-(ethoxycarbonyl)butyl]-L-alanyl-L-proline)、ゾフェノプリラート (Zofenoprilat arginine)、ファジドイ

リル (Fasidotril) 、MDL-100240 (4S, 7S, 12bR)-7-[2(S)-(Acetylsulfanyl)-3-phenylpropionamido]-6-oxo-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-octahydropyrido[2, 1-a][2]benzazepine-4-carboxylic acid 、S-21402 (N-[2(S)-(Mercaptomethyl)-3(R)-phenylbutyl]-L-alanine ) 、ゲモパトリラト (Gemopatrilat) 、AVE-768  
5 8 (CAS No473289-62-2 : (4S, 7S, 12bR)-7-[2(S)-(Acetylsulfanyl)-3-methylbutyramido]-6-oxo-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-octahydropyrido [2, 1-a][2]benzazepine-4-carboxylic acid ) があげられる。

これらのうち、好ましくはエナラプリル (enalapril maleate) 、アラセプリル (alacepril) 、デラプリル (delapril) 、ラミプリル (ramipril) 、カプトプリル (captopril) 、リシノプリル (lisinopril) 、ベナゼプリル (benazepril hydrochloride) 、リベンザプリル (libenzapril) 、ウチバプリル (utibapril) 、シネコル (synecor) 、スピラプリル (spiraprilat) 、ザビシプリル (zabicipril hydrochloride) 、キナプリル (quinaprilat) 、イミダプリル (imidapril hydrochloride) 、ゾフェノプリル (zofenopril calcium) 、フォシノプリル (fosinopril sodium) 、シラザプリル (cilazapril) 、テモカプリル (temocapril hydrochloride) 、スピラプリル (spirapril hydrochloride) 、ペリンドプリル (perindopril erbumine) 、セロナプリル (ceronapril hydrate) 、モエキシプリル (moexipril hydrochloride) 、トランドラプリル (trandolapril) 、イドラプリル (idrapihl) 、オマパトリラト (omapatrilat) 、ペントプリル  
10 (Pentopril) 、リベンザプリル ( Libenzapril ) 、ペリンドプリラト (Perindoprilat) 、スピラプリラト (Spiraprilat) 、BRL-36378 (N-[4-(2, 3-Dihydrobenzofuran-2-yl)-1-(ethoxycarbonyl)butyl]-L-alanyl-L-proline) 、サンパ  
15 リラト (Sampatrilat) 、ゾフェノプリラト (Zofenoprilat arginine) 、ファジドイリル (Fasidotril) 、MDL-100240 : (4S, 7S, 12bR)-7-[2(S)-(Acetylsulfanyl)-3-phenylpropionamido]-6-oxo-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-octahydropyrido[2, 1-a][2]benzazepine-4-carboxylic acid 、S-21402 (N-[2(S)-(Mercaptomethyl)-3(R)-phenylbutyl]-L-alanine ) 、ゲモパトリラト (Gemopatrilat) 、AVE-  
20 7688 ((4S, 7S, 12bR)-7-[2(S)-(Acetylsulfanyl)-3-methylbutyramido]-6-ox

o-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b- octahydropyrido [2, 1-a] [2]benzazepine-4-carboxylic acid ) が用いられる。

特に好ましくは、エナラプリル、アラセプリル、デラプリル、ラミプリル、カプトプリル、リシノプリル、ペナゼプリル、リベンザプリル、キナプリル、イミ  
5 ダプリル、ゾフェノプリル、フォシノプリル、シラザプリル、テモカプリル、スピラプリル、ペリンドプリル、モエキシプリル、トランドラプリル、オマパトリラト、セロナプリル、ウチバプリルおよびサムパトリラトが用いられる。

また、こうした化合物の薬理学的に許容される塩を用いることももちろん可能である。

10 これらのACE阻害剤は、いずれも公知であり、公知の方法によって作ることができる。

本発明において、レニン-アンジオテンシン系阻害剤として用いることができるアンジオテンシン II 受容体拮抗剤とは、細胞膜上のアンジオテンシン II 受容体、特にそのサブタイプであるAT<sub>1</sub>受容体において、アンジオテンシン II の  
15 結合を競合的、または非競合的に阻害し、アンジオテンシン II により誘導される血管収縮作用や血管平滑筋増殖作用を減弱し、高血圧の症状を緩和させる作用を有する薬剤のことをいう。

本発明で用いられるアンジオテンシン II 受容体拮抗作用を有する化合物は、ペプチド性でも非ペプチド性でもよいが、非ペプチド性の化合物が好ましい。アン  
20 ジオテンシン II 受容体拮抗作用を有する化合物としては、次に例示するものがあるが特にこれらに限定されるものではない。例えば、ロサルタン (losartan)、エプロサルタン (eprosartan)、カンデサルタン シレキセチル (candesartan cilexetil)、バルサルタン (valsartan)、テルミサルタン (telmisartan)、イルベサルタン (irbesartan)、タソサルタン (tasosartan)、オルメサルタン (olmesartan medoxomil)、EXP-3174 (Drug Data Report, Vol. 14, p396, 1992)、ゾラサルタン (zolasartan)、サプリサルタン (sapisartan)、エリサルタン (elisartan potassium)、リピサルタン (ripisartan)、ミ  
25 ファサルタン (milfasartan)、フォラサルタン (forasartan)、エンブサルタ



ン (embusartan)、BMS-184698 (Drug Data Report, Vol.16, p449, 1994)、3-(2'-(テトラゾール-5-イル)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル-5, 7-ジメチル-2-エチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン、BAY 106734 (Drug Data Report, Vol.18, p518, 1996)、BIB  
5 R363 (Drug Data Report, Vol.18, p139, 1996)、CL329167 (2-ブチル-6-(1-メトキシ-1-メチルエチル)-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]キナゾリン-4(3H)-オン : Drug Data Report, Vol.16, p728, 1994)、E4177 (3-(2'-カルボキシビフェニル-4-イルメチル)-2-シクロプロピル-7-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジンまたは 4'-(2-シクロプロピル-7-  
10 メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イルメチル)ビフェニル-2-カルボン酸 : Drug Data Report, Vol.14, p981, 1992)、EMD73495、HN65021 (Drug Data Report, Vol.16, p914, 1994)、HR720 (Drug Data Report, Vol.17, p147, 1995)、HOE720、LRBO81 (Drug Data Report, Vol.16, p1002, 1994)、SC52458 (Drug Data Report, Vol.15, p632, 1993  
15 )、SL910102、UP2696 (Drug Data Report, Vol.16, p1004, 1994)、YM358 (2,7-ジエチル-5-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-5H-ピラゾロ [1, 5-b] [1, 2, 4] トリアゾールカリウム塩-水塩 : Drug Data Report, Vol.15, p533, 1993)、EMD66397、ME3221 (3-メトキシ-2,6-ジメチル-4-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメ  
20 トキシ]ピリジン : Drug Data Report, Vol.16, p636, 1994)、TAK536 (2-エトキシ-1-[2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イルメチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 : Drug Data Report, Vol.17, p435, 1995)、CGP42112A (Drug Data Report, Vol.12, p794, 1990)、CGP49870、CP148130、E4188、EMD666  
25 84、EXP9954、FR1153332、GA0050、KT3579 (Drug Data Report, Vol.15, p631, 1993)、LF70156、LRBO57 (Drug Data Report, Vol.15, p922, 1993)、LY266099、LY301875 (Drug Data Report, Vol.16, p538, 1994)、PD123177 (Drug Data Repo

rt, Vol. 13, p123, 1994)、PD 126055 (Drug Data Report, Vol. 16, p543, 1994)、SC 51757 (Drug Data Report, Vol. 16, p453, 1994)、SC 54629 (Drug Data Report, Vol. 16, p542, 1994)、U 96849、UK 77778、WAY 126227 (Drug Data Report, Vol. 15, p1024, 1993)、WK 1260 (Drug Data Report, Vol. 15, p635, 1993)、WK 1492、YH 1498 および YM 31472 (Drug Data Report, Vol. 15, p1024, 1993)、さらにはポミサルタン (Pomisartan)、オルメサルタン ハイドレート (Olmesartan hydrate)、KRH-594 (2-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-イリデン]アミノカルボニル]-1-シクロペンテンカルボン酸ニカリウム塩)、UR-7247 (3-イソプロピル-1-プロピル-5-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸)、EXP-3174 (2-ブチル-4-クロロ-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]イミダゾール-5-カルボン酸)、L-159282 (N-[4'-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ [4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ビフェニル-2-スルホニル]ベンズアミド)、CL-329167、DuP-532 (4-ペンタフルオロエチル-2-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]イミダゾール-5-カルボン酸)、ICI-D8731 (2-エチル-4-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメトキシ]キノリン塩酸塩)、ICI-D6888 (2-エチル-4-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメトキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩)、CI-996 (2-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-4-[2-(トリフルオロアセチル)ピロール-1-イル]イミダゾール-5-カルボン酸)、および、場合によってはこれらの代謝活性物質 (カンデサルタンなど) があげられる。また、こうした化合物の薬理学的に許容される塩を用いることももちろん可能である。

このうち、ロサルタン (losartan)、エプロサルタン (eprosartan)、カンデサルタン シレキセチル (candesartan cilexetil)、バルサルタン (valsartan)、テルミサルタン (telmisartan)、イルベサルタン (irbesartan)、タソサルタン (tasosartan)、オルメサルタン (olmesartan medoxomil)、EXP-3

174、ゾラサルタン (zolasartan)、サプリサルタン (sapisartan potassium)、エリサルタン (elisartan potassium)、リピサルタン (ripisartan)、ミファサルタン (milfasartan)、フォラサルタン (forasartan)、エンブサルタン (embusartan)、CL329167、E4177、ME3221、TAK536、ポミサルタン (Pomisartan)、オルメサルタン ハイドレート (Olmesartan hydrate)、KRH-594、UR-7247、EXP-3174、L-159282、CL-329167、DuP-532、ICI-D8731、ICI-D6888、CI-996 および、場合によってはこれらの代謝活性物質 (カンデサルタンなど) が好ましく用いられる。また、こうした化合物の薬理学的に許容される塩を用いることももちろん可能である。

さらに、ロサルタン (Losartan)、エプロサルタン (Eprosartan)、カンデサルタン シレキセチル (Candesartan cilexetil)、バルサルタン (Valsartan)、テルミサルタン (Telmisartan)、イルベサルタン (Irbesartan)、タソサルタン (Tasosartan)、オルメサルタン (Olmesartan medoxomil)、ゾラサルタン (zolasartan)、ミファサルタン (milfasartan)、フォラサルタン (forasartan) および、場合によってはこれらの代謝活性物質 (カンデサルタンなど) およびその薬理学的に許容できる塩が特に好ましく用いられる。

非ペプチド型アンジオテンシン II 受容体拮抗剤を構造によって分類すると、ビフェニルテトラゾール系と非ビフェニルテトラゾール系に大別される。前者にはロサルタン、カンデサルタン シレキセチル、バルサルタンが含まれる。一方後者には、エプロサルタン、ゾラサルタン、テルミサルタンが含まれる。本発明においては、両系の薬剤とも好適に用いることができることは実施例に例示しているとおりである。

これらのアンジオテンシン II 受容体拮抗剤はいずれも公知であり、公知の方法によって作ることができる。

さらに、レニン-アンジオテンシン系阻害剤として、キマーゼ阻害薬があげられる。キマーゼはセリンプロテアーゼの 1 種であり、ACE とともにアンジオテンシン I から昇圧作用を有するアンジオテンシン II へ変換する作用をもつため、キマーゼの選択的な阻害薬の降圧剤として可能性が報告されている。低分子の

キマーゼ阻害剤として、3-(2-ナフチルカルボニル)-5-[2-[5-[  
[(1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラゾリル)-5-チオ]メチル]]フリ  
リルメチリデン]-1, 3-チアゾリジン-2, 4-ジオン、3-(4-クロロ  
ベンゼンスルフォニル)-1-(4-クロロフェニル)イミダゾリジン-2,  
5 4-ジオン、3-(3-アリルオキシカルボニルメチルベンゼンスルフォニル)  
-1-フェニル-イミダゾリジン-2, 4-ジオン、7-[6-(6-ピオチ  
ニルアミノカプロイル)アミノカプロイル]アミノ-4-クロロ-3-(2-フェ  
ニルエトキシ)イソクマリン等を挙げることができ、これらは、特開2000-  
95770、WO98/09949、WO93-25574、USP 5306  
10 824、WO96-4248に記載されている。

また、レニン-アンジオテンシン系阻害剤として、レニン阻害活性を持つ化合  
物も好ましく用いられる。レニンは腎臓の傍系球体細胞から分泌されるタンパク  
質分解酵素であり、レニン-アンジオテンシン系においてアンジオテンシノーゲ  
ンをアンジオテンシンIに変換する。体内でアンジオテンシンIは強力な昇圧物  
15 質であるアンジオテンシンIIに変換されるため、レニン阻害物は高血圧の治療  
に用い得る。このためレニン阻害活性を持つ低分子化合物の降圧剤としての可能  
性が指摘されている。レニン阻害活性を持つ低分子化合物の具体例として、アリ  
スキレン (aliskiren) 及びレミキレン (remikiren)、並びに(2S, 3R, 4  
S)-2-((2R)-2-(1-(4-モルホリニルカルボニル)メチル-N  
20 -((1-ナフチルメチル)アミノ)カルボニルメチル-4-メチルペンチオニル  
)アミノ-1-シクロヘキシル-3, 4-ジヒドロキシ-6-メチルヘプタン等  
の特開平5-32602に記載されている化合物があげられる。

上記したレニン-アンジオテンシン系阻害剤は、単独で用いることもできるし  
2種以上を組み合わせ用いられていても良い。上記した異なるカテゴリーに属  
25 する2種以上のレニン-アンジオテンシン系阻害剤を組み合わせ用いることも  
もちろん可能である。

特に近年、ACE阻害剤とアンジオテンシンII受容体拮抗剤を同時に投与し  
た場合に腎疾患の進行がさらに抑制されることが報告されていることから(WO

97/02032)、本発明のプロスタグランジンⅠ誘導体を、ACE阻害剤とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤の両者を併用した上にさらに投与することによって、腎疾患の進行をさらに確実に抑制できる。

5 逆に、すでにプロスタグランジンⅠ誘導体を投与されている腎疾患患者に対して、レニン-アンジオテンシン系阻害薬を投与することもきわめて有用である。

本発明により予防または治療できる腎疾患としては、糖尿病性腎症をはじめ、急性糸球体腎炎および慢性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、ループス腎炎、間質性腎炎、急性尿細管間質性腎炎、慢性尿細管間質性腎炎、急性腎不全および慢性腎不全があげられる。また、慢性糸球体腎炎として分類される微小糸球体変化性腎炎、巣状/分節状糸球体腎炎、びまん性糸球体腎炎、メサングウム増殖性糸球体腎炎、びまん性管内性増殖性腎炎、半月体形成性腎炎、びまん性硬化性糸球体腎炎、IgA腎炎にも有効である。

15 また、レニン-アンジオテンシン阻害剤の効果が不十分であった、糖尿病性腎症の顕性期や、血清クレアチニン上昇が認められる保存期腎不全といった、より進行した腎疾患において投与を始めても腎機能低下抑制作用を示す。

本発明の効果は、腎の濾過機能の最も重要な指標であるGFR (glomerular filtration rate: 糸球体濾過量) を指標としたときに最も明確に捕らえることができる。GFRは、クレアチニンやイヌリンのクリアランスを測定することで評価できる。また簡便には、血中のクレアチニン値から換算式によって推定することも可能である。

20 また腎の低分子濾過機能の低下に伴い、血中のクレアチニンやBUN (血中尿素窒素) が上昇することから、血清クレアチニン値やBUN値によっても、本発明の腎障害抑制効果を明確に捕らえることができる。特に血中のクレアチニン値の逆数の時間変化をとるとほぼ直線的に低下することから、この傾きから腎機能の低下速度を推定することが臨床的にも実施され、例えば活性炭製剤の腎不全期の薬効の評価にも用いられている (Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol. 1991;19(1):147-66、Am J Kidney Dis. 2003 Mar;41(3 Suppl 1):S35-7.)。

これらのクレアチニンによる評価方法は、腎疾患が進行してクレアチニンの上昇をきたすステージ、すなわち腎不全期とくに保存期腎不全での評価に適當である。

5 また、血中クレアチニンやBUNの上昇をきたさない、より早期の腎障害患者における薬効の評価は、広く用いられている尿中のタンパク量を用いてもよく、特に糖尿病性腎症の評価においては、より早期の病態をとらえることができる尿中の微量アルブミンによって、本発明の効果を判断してもよい。

10 本発明におけるレニン-アンジオテンシン系阻害剤の投与量としては、それぞれの患者において降圧効果が得られる用量を設定することが望ましい。一方プロスタグランジンI誘導体の投与量としては、副作用が許容できる範囲でできるだけ高用量を用いることが望ましい。本発明で示されるように、両者を併用した場合には、プロスタグランジンI誘導体とレニン-アンジオテンシン系阻害剤の両者が相乗的に腎疾患の進行抑制効果を示すために、より低用量で腎疾患の進行抑制が期待できる。

15 特に本発明におけるプロスタグランジンI誘導体の投与量を上げると、顔面紅潮、ほてり、頭重感、動悸などの血管拡張に伴う副作用の他、嘔吐、下痢などの消化器症状、顎の痛みなどの副作用が発現するため、その高用量の使用が制限される場合には、本発明の効果によってプロスタグランジンI誘導体の投与量も減らすことが可能である。

20 レニン-アンジオテンシン系阻害剤の投与量としては血圧低下作用を示す用量が好ましいが、より低用量であっても、本発明における相乗効果によってより低い用量を設定可能である。

25 このため、ACE阻害剤の副作用である空咳をはじめ、過度の血圧低下、強いめまいや立ちくらみ、高カリウム血症、血管浮腫、顔や口の中ノドの腫れ、肝障害などの副作用の軽減が期待できる。また腎不全患者において薬剤の飲み始めに見られる腎機能の一時的な悪化、特に高カリウム血症の軽減にも有効である。またアンジオテンシンII受容体拮抗剤の副作用として知られる、過度の血圧低下による立ちくらみ、高カリウム血症、血管浮腫、顔や口の中ノドの腫れ、肝障害

、腎機能の一時的な悪化の軽減にも有効である。

本発明において、レニン-アンジオテンシン系阻害剤の投与量としては、成人（体重50kg）に経口投与する場合、有効成分を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩を通常1回量（組成物1単位）として0.01~1000mg、好ましくは0.1~100mgであり、この量を1日1回~3回投与するのが望ましい。

また、プロスタグランジンI誘導体、とりわけ4,8-インターm-フェニレンプロスタグランジンI<sub>2</sub>誘導体の投与量としては、通常1回量（組成物1単位）で成人に対して0.01~5000μg程度であり、好ましくは0.1~500μgであればよく、これを1日1~3回程度投与するのが好ましい。特にベラプロストナトリウムの場合には、ヒトの腎不全患者の投与量としては1日投与量として、0.02μg~500μgを1日2から4回投与するのが適当である。

本発明におけるプロスタグランジンI誘導体の製剤としては、賦形剤、例えば澱粉類、ラクトース、スクロース、葡萄糖、マンニトール、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム等；結合剤、例えば、澱粉類、デキストリン、アラビアゴム、トラガンド、メチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等、崩壊剤、例えば、澱粉類、ポリビニルピロリドン、結晶セルロース等、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク等；着色剤、香料等を加えることで作成可能である。

本発明において、プロスタグランジンI誘導体とアンジオテンシン系阻害剤を、それぞれ別々の製剤として、同時に、別個にまたは時間をずらして投与することができる。より利便性を高めるために、両製剤をふくむキットや、両製剤と単剤を組み合わせたキット製剤も用いることができる。特にプロスタグランジンI誘導体製剤と、アンジオテンシン系阻害剤製剤ではその用法が異なる場合が多いために、服用が煩雑になりがちであり、このようなキット製品は特に好ましく用いることができる。さらにそれぞれの薬剤の顆粒を含むカプセル剤として投与することも可能である。

また、各薬剤の特性によっては、個別に徐放化、放出遅延化等の放出制御させ

ることももちろん可能である。特にプロスタグランジン I 誘導体を徐放性製剤とすることは、より安全にプロスタグランジン I 誘導体の用量を上げることができるため好ましい結果をもたらす。

本発明の投与形態としては、各種剤形を使用できるが、具体的には経口投与の場合、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、液剤、シロップ剤、カプセル剤、丸剤、スプレー剤などの従来用いられる剤形が挙げられ、好ましくは、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、液剤、シロップ剤、カプセル剤、が挙げられる。

また、本剤は殺菌溶液等の形で非経口的に投与しても良く、また他の溶質、例えば液を等張にするに十分な塩化ナトリウムまたはグルコース等を用いることもできる。本発明の治療および予防薬は上記経口用の製剤の他、各種注射剤、坐剤など非経口的にも幅広い投与法を応用できる。経口投与及び非経口投与のための製剤は、医薬分野において広く行われている常法により行うことができる。

本薬の適応はヒトに限定されず、愛玩用として飼育されるほ乳類をはじめとする、各種の動物にも適応可能である。

以下本発明を実施例にもとづきより具体的に説明する。

実施例 1      日本チャールズリバーから入手した 9 週齢 W K Y ラットに、ウサギ抗ラット系球体基底膜抗血清 ( N T S 、 1 0 倍希釈、 3 m L / k g ) を投与して系球体腎炎を誘発した。2 週後に採尿、採血を行ない、尿タンパク量、血清クレアチニン値を基に以下の 6 群に動物を振り分け、薬物投与を開始した。この時点で既に血清クレアチニン値が上昇しており、もはや腎不全期に分類されると判断された。腎機能の評価は血清クレアチニンによった。

1) 対照群 : 溶媒のみ投与、 n = 6

2) B P S 1 0 0 群 ( 比較例 ) : ベラプロストナトリウム 1 0 0  $\mu$  g / k g ( B I D : 本用量を 1 日 2 回投与 ) 、 n = 6

3) B P S 3 0 0 群 ( 比較例 ) : ベラプロストナトリウム 3 0 0  $\mu$  g / k g ( B I D ) 、 n = 6

4) カンデサルタン 1 0 群 ( 比較例 ) : カンデサルタン・シレキシセル 1 0 m g / k g ( O A D : 本用量を 1 日 1 回投与 ) 、 n = 6



5) カンデサルタン30群（比較例）：カンデサルタン・シレキシセル30mg/kg（OAD）、n=6

6) BPS100+カンデサルタン10群（本発明）：

ペラプロストナトリウム100μg/kg（BID）+カンデサルタン・シレキシセル・10mg/kg（OAD）、n=7

薬物投与開始後1週おきに採血を行ない血清クレアチニン値を測定した。結果を図1に示す。

図1に示すようにBPS100群、カンデサルタン10群での腎炎の進行抑制効果は対照群とほとんど差が認められなかった。一方、両薬を配合したBPS100+カンデサルタン10群では、以後の血清クレアチニンの上昇がほぼ完全に抑制された。一方、それぞれの薬剤の用量を増やしても（カンデサルタン30群、およびBPS300群）その腎障害進行抑制効果は、BPS100+カンデサルタン10群と比べて弱かった。

このように、単剤では全く腎疾患の進行を抑制することのない低用量のBPSとカンデサルタン・シレキシセルとを配合することにより、それぞれの単剤を高用量の使用時に比べても腎不全の進行抑制作用が劇的に改善された。この結果より2剤の配合剤の本疾患への優れた有用性が示唆された。

この際、尿中のPGF<sub>1α</sub>の産生はカンデサルタンの投与により変化しておらず、本現象に内因性のプロスタグランジンI<sub>2</sub>産生の上昇が寄与している可能性がないことが確認された。また血漿中のフィブリノゲン濃度を測定したが各群間に特に差を認めなかった。

## 実施例2

9週齢WKYラットにウサギ抗ラット糸球体基底膜抗血清を投与して腎炎を誘発した。抗血清の投与から2週間後に動物を以下の4群に分け、薬物投与を開始した。

1) 対照群：0.5%CMC（OAD）+蒸留水（BID）、n=6

2) テルミサルタン群（比較例）：テルミサルタン・40mg/kg（OAD）+蒸留水（BID）、n=5

3) BPS群（比較例）：0.5%CMC（OAD）＋ペラプロストナトリウム  
100 $\mu$ g/kg（BID）、n=5

4) テルミサルタン＋BPS群（本発明）：テルミサルタン・40mg/kg（  
OAD）＋ペラプロストナトリウム100 $\mu$ g/kg（BID）、n=6。

5 表1に示すようにBPS群における腎不全の進行は対照群とほとんど差が認められなかった。テルミサルタン群およびテルミサルタン＋BPS群では腎不全の進行が抑制され、その作用はテルミサルタン＋BPS群で強かった。一方、薬物投与終了の1週後に再び血清クレアチニン値を測定したところ、テルミサルタン群では腎不全が進行していたのに対し、テルミサルタン＋BPS群では血清クレアチニン値がほぼ正常動物程度に抑制されていた。このように、併用群では薬剤の投与を終了しても血清クレアチニン値の上昇が認められないばかりか逆に低下しており、併用のきわめて高い有用性が認められた。

表1

群	誘発7週後の血清クレアチニン値 (mg/dL)	誘発8週後（薬物投与終了 1週後）の血清クレアチニン値 (mg/dL)
対照	1.79 $\pm$ 0.37	
テルミサルタン	0.93 $\pm$ 0.43	1.18 $\pm$ 0.80
BPS	1.56 $\pm$ 0.76	
テルミサルタン ＋BPS	0.61 $\pm$ 0.09	0.29 $\pm$ 0.01

平均値 $\pm$ 標準誤差。

### 15 実施例3

9週齢WKYラットにウサギ抗ラット系球体基底膜抗血清を投与して腎炎を誘発した。抗血清の投与から2週間後に動物を以下の4群に分け、薬物投与を開始した。

1) 対照群：0.5%CMC（BID）＋蒸留水（BID）、n=6

20 2) ロサルタン群（比較例）：ロサルタン・30mg/kg（BID）＋蒸留水（BID）、n=5

3) BPS群（比較例）：0.5%CMC（BID）＋ペラプロストナトリウム  
100 $\mu$ g/kg（BID）、n=6

- 4) ロサルタン+BPS群 (本発明) : ロサルタン・30mg/kg (BID)  
+ベラプロストナトリウム100μg/kg (BID)、n=5

誘発6週後に血清クレアチン値を測定し、腎不全の進行の程度を評価した。表2に示すように、本投与量においてロサルタン群、BPS群での腎不全進行抑制効果は対照群と差が認められなかった。一方、両薬を配合したロサルタン+BPS群では、腎不全の進行が対照群に比較して有意に抑制された ( $p < 0.05$ )。このように、単剤では効果がない用量のBPSとARBのロサルタンを併用することによって、著明な腎不全の進行抑制効果が求められた。

表2

群	誘発6週後の血清クレアチニン値 (mg/dL)
対照	1.83±0.47
ロサルタン	1.94±0.61
BPS	0.93±0.18
ロサルタン+BPS	0.65±0.13*

平均値±標準誤差。

\*:  $p < 0.05$  対照群との比較 (t検定)

#### 実施例4

9週齢WKYラットにウサギ抗ラット糸球体基底膜抗血清を投与して腎炎を誘発した。抗血清の投与から2週間後に動物を以下の4群に分け、薬物投与を開始した。

- 1) 対照群 : 0.5%CMC (OAD) + 蒸留水 (BID)、n=6
- 2) エナラプリル群 (比較例) : マレイン酸エナラプリル・10mg/kg (OAD) + 蒸留水 (BID)、n=5
- 3) BPS群 (比較例) : 0.5%CMC (OAD) + ベラプロストナトリウム100μg/kg (BID)、n=6
- 4) エナラプリル+BPS群 (本発明) : マレイン酸エナラプリル・10mg/kg (OAD) + ベラプロストナトリウム100μg/kg (BID)、n=6

薬物投与開始後1週おきに採血を行い、血清クレアチニン値を測定した。薬物

投与開始から5週間後までの血清クレアチニン値の逆数を縦軸に、横軸に時間をとってプロットし、漸近線の傾きを個体毎の腎不全の進行速度とした。結果を表3に示す。

表3に示すように、本投与量においてエナラプリル群、BPS群での腎不全進行抑制効果は対照群と差が認められなかった。一方、両薬を配合したエナラプリル+BPS群では、腎不全の進行が対照群に比較して有意に抑制された ( $p < 0.05$ )。このように、単剤では効果がない用量のBPSとACE阻害剤のエナラプリルを併用することによって、著明な腎不全の進行抑制効果が求められた。

表3

群	腎不全進行速度 ( $\text{dL}/\text{mg} \times \text{週}$ )	誘発6週後の血清クレアチニン値 ( $\text{mg}/\text{dL}$ )
対照	$0.41 \pm 0.04$	$1.83 \pm 0.47$
エナラプリル	$0.41 \pm 0.04$	$1.83 \pm 0.44$
BPS	$0.32 \pm 0.04$	$0.93 \pm 0.18$
エナラプリル+BPS	$0.24 \pm 0.05^*$	$0.60 \pm 0.08$

10 平均値±標準誤差。

\*:  $p < 0.05$  対照群との比較 (t検定)

#### 実施例5

9週齢WKYラットにウサギ抗ラット糸球体基底膜抗血清を投与して腎炎を誘発した。抗血清の投与から2週間後に動物を以下の4群に分け、薬物投与を開始した。

- 1) 対照群: 0.5%CMC (OAD) + 蒸留水 (BID)、 $n=6$
- 2) リシノプリル群 (比較例): リシノプリル・ $10\text{mg}/\text{kg}$  (OAD) + 蒸留水 (BID)、 $n=5$
- 3) BPS群 (比較例): 0.5%CMC (OAD) + ベラプロストナトリウム  $100\mu\text{g}/\text{kg}$  (BID)、 $n=5$
- 4) リシノプリル+BPS群 (本発明): リシノプリル・ $10\text{mg}/\text{kg}$  (OAD) + ベラプロストナトリウム  $100\mu\text{g}/\text{kg}$  (BID)、 $n=6$

薬物投与開始後1週おきに採血を行い、血清クレアチニン値を測定した。薬物投与開始から5週間後までの血清クレアチニン値の逆数を縦軸に、横軸に時間を

としてプロットし、漸近線の傾きを個体毎の腎不全の進行速度とした。結果を表4に示す。

表4に示すようにリシノプリル群、BPS群での腎不全進行抑制効果は対照群とほとんど差が認められなかった。一方、両薬を配合したリシノプリル+BPS群では、腎不全の進行が対照群に比較して有意に抑制された ( $p < 0.05$ )

表4

群	腎不全進行速度 ( $\text{dL}/\text{mg} \times \text{週}$ )	誘発6週後の血清クレアチニン値 ( $\text{mg}/\text{dL}$ )
対照	$0.43 \pm 0.02$	$1.49 \pm 0.41$
リシノプリル	$0.39 \pm 0.08$	$1.20 \pm 0.34$
BPS	$0.37 \pm 0.07$	$1.49 \pm 0.59$
リシノプリル+BPS	$0.27 \pm 0.05^*$	$0.81 \pm 0.32$

平均値 $\pm$ 標準誤差.

\*:  $p < 0.05$  対照群との比較 (Wilcoxon検定)

#### 実施例6

9週齢WKYラットにウサギ抗ラット系球体基底膜抗血清を投与して腎炎を誘発した。抗血清の投与から2週間後に動物を以下の4群に分け、薬物投与を開始した。

- 1) 対照群: 0.5%CMC (OAD) + 蒸留水 (BID)、 $n=6$
- 2) ペリンドプリル群 (比較例): ペリンドプリルエルブミン・ $10\text{mg}/\text{kg}$  (OAD) + 蒸留水 (BID)、 $n=6$
- 3) BPS群 (比較例): 0.5%CMC (OAD) + ベラプロストナトリウム  $100\mu\text{g}/\text{kg}$  (BID)、 $n=6$
- 4) エナラプリル+BPS群 (本発明): ペリンドプリルエルブミン・ $10\text{mg}/\text{kg}$  (OAD) + ベラプロストナトリウム  $100\mu\text{g}/\text{kg}$  (BID)、 $n=6$

薬物投与開始後1週おきに採血を行い、血清クレアチニン値を測定した。薬物投与開始から6週間後までの血清クレアチニン値の逆数を縦軸に、横軸に時間をとってプロットし、漸近線の傾きを個体毎の腎不全の進行速度とした。結果を表5に示す。

表5に示すようにペリンドプリル群、BPS群での腎不全進行抑制効果は対照に比較して抑制傾向が認められた。さらに、両薬を配合したペリンドプリル+BPS群では、腎不全の進行が対照に比較してさらに強い抑制傾向が認められた。

表5

群	腎不全進行速度 (dL/mg×週)	誘発6週後の血清クレアチニン値 (mg/dL)
対照	0.35±0.04	1.45±0.32
ペリンドプリル	0.30±0.05	1.09±0.42
BPS	0.29±0.03	0.93±0.18
ペリンドプリル+BPS	0.21±0.07	0.75±0.16

5

#### 実施例7

9週齢WKYラットにウサギ抗ラット糸球体基底膜抗血清を投与して腎炎を誘発した。抗血清の投与から2週間後に動物を以下の4群に分け、薬物投与を開始した。

- 1) 対照：0.5%CMC (OAD) + 蒸留水 (BID)、n=11
- 2) カンデサルタン群 (比較例)：カンデサルタン・シレキセチル・10mg/kg (OAD) + 蒸留水 (BID)、n=11
- 3) BPS群 (比較例)：0.5%CMC (OAD) + ベラプロストナトリウム 100μg/kg (BID)、n=11
- 4) カンデサルタン+BPS群 (本発明)：カンデサルタン・シレキセチル・10mg/kg (OAD) + ベラプロストナトリウム 100μg/kg (BID)、n=12。

15

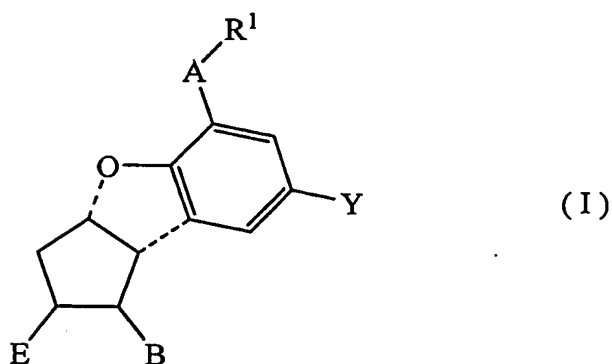
20

図2に示すように、本投与量においてカンデサルタン群、BPS群における死亡率は対照群と差が認められなかった。一方、両薬を配合したカンデサルタン+BPS群では、生存率が対照群に比較して有意に改善された ( $p < 0.05$ )。このように、単剤では効果がない用量のARBのカンデサルタンとBPSを併用することによって、腎不全による死亡の著明な改善効果が認められた。

## 請求の範囲

1. 一般式 (I) で表されるプロスタグランジン I 誘導体を有効成分として含有する、レニン-アンジオテンシン系の阻害剤投与による腎疾患の治療または予防効果の増強剤。

5 一般式 (I)



[式中、

R<sup>1</sup>は、

(A) COOR<sup>2</sup>、ここでR<sup>2</sup>は、

10 水素または薬理学的に受け入れられる陽イオン、

2) 炭素数 1 ~ 12 の直鎖アルキルまたは炭素数 3 ~ 14 の分岐アルキル

Z-R<sup>3</sup>、ここでZは原子価結合、またはC<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>で表される直鎖または分岐アルキレンであり、tは1~6の整数を示し、R<sup>3</sup>は炭素数 3 ~ 12 のシクロアルキルまたはR<sup>4</sup>の1~3個で置換された炭素数 3 ~ 12 の置換シクロアルキルで  
15 あり、R<sup>4</sup>は水素または炭素数 1 ~ 5 のアルキル、

-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>、ここで、nは1~5の整数、

-Z-Ar<sup>1</sup>、ここでZは前記定義に同じ、Ar<sup>1</sup>はフェニル、α-ナフチル、

β-ナフチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、α-フリル、β-フリル、α-チエニル、β-チエニルまたは置換フェニル（ここで置換基は少な

20 くとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数 1 ~ 4 のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニル、フェノキシ、p-アセトアミドベンズアミド、-CH=N-NH-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-NH-C(=O)-Ph、-NH-C(=O)-CH<sub>3</sub>若しくは-NH-C(=O)-NH<sub>2</sub>で

あるもの)、

$-C_tH_{2t}COOR^4$ 、ここで $C_tH_{2t}$ 、 $R^4$ は前記定義に同じ、

$-C_tH_{2t}N(R^4)_2$ 、ここで $C_tH_{2t}$ 、 $R^4$ は前記定義に同じ、

$-CH(R^5)-C(=O)-R^6$ 、ここで $R^5$ は水素またはベンゾイル、 $R^6$

5 はフェニル、*p*-ブロモフェニル、*p*-クロロフェニル、*p*-ビフェニル、*p*-ニトロフェニル、*p*-ペンズアミドフェニル、2-ナフチル、

$-C_pH_{2p}-W-R^7$ 、ここで、 $W$ は $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^7-$ または $-C\equiv C-$ であり、 $R^7$ は水素、炭素数1~30の直鎖もしくは分岐アルキルまたは炭素数1~30のアラルキルであり、 $p$ は1~5の整数、または、

10  $10) -CH(CH_2OR^8)_2$ 、ここで $R^8$ は炭素数1~30のアルキルまたはアシル、

(B)  $-CH_2OH$ 、

(C)  $-C(=O)N(R^9)_2$ 、

ここで $R^9$ は水素、炭素数1~12の直鎖アルキル、炭素数3~12の分岐アル  
15 キル、炭素数3~12のシクロアルキル、炭素数4~13のシクロアルキルアル  
キレン、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は上記(A)5)の場合と同義  
)、炭素数7~12のアラルキルまたは $-SO_2R^{10}$ を表わし、 $R^{10}$ は炭素数1  
~10のアルキル、炭素数3~12のシクロアルキル、フェニル、置換フェニル  
(ここで置換基は上記(A)5)の場合と同義)、炭素数7~12のアラルキル  
20 を表わし、2つの $R^9$ は同一でも異なってもよいが、一方が $-SO_2R^{10}$ を  
表わす場合は他の $R^9$ は $-SO_2R^{10}$ ではないものとする、または、

(D)  $-CH_2OTHP$  (THPはテトラヒドロピラニル基)であり、

Aは、

$-(CH_2)_m-$ 、

25  $-CH=CH-CH_2-$ 、

$-CH_2-CH=CH-$ 、

$-CH_2-O-CH_2-$ 、

$-CH=CH-$ 、



—O—CH<sub>2</sub>—または

7) —C≡C—であり、ここで、mは1から3の整数を示し、

Yは、水素、炭素数1～4のアルキル、塩素、臭素、フッ素、ホルミル、メトキシまたはニトロであり、

- 5 Bは、—X—C(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>)OR<sup>13</sup>、ここで、R<sup>11</sup>は水素または炭素数1～4のアルキルであり、R<sup>13</sup>は水素、炭素数1～14のアシル、炭素数6～15のアロイル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1-エトキシエチルまたはt-ブチルであり、

Xは、

- 10 —CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—、  
—CH=CH—、または  
—C≡C—であり、

R<sup>12</sup>は、

炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、

- 15 —Z—Ar<sup>2</sup> ここでZは前記定義に同じ、Ar<sup>2</sup>はフェニル、α-ナフチル、β-ナフチル、または少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニル、

- 20 —C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>OR<sup>14</sup>、ここでC<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>は前記定義に同じ、R<sup>14</sup>は炭素数1～6の直鎖アルキル、炭素数3～6の分岐アルキル、フェニル、少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、または、炭素数1～4の直鎖アルキルの1～4個で置換されたシクロペンチル若しくはシクロヘキシル、

- 25 —Z—R<sup>3</sup>、ここでZ、R<sup>3</sup>は前記定義に同じ、

—C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>—CH=C(R<sup>15</sup>)R<sup>16</sup>、ここでC<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>は前記定義に同じ、R<sup>15</sup>及びR<sup>16</sup>は互いに独立に水素、メチル、エチル、プロピル若しくはブチル、または

6)  $-C_uH_{2u}-C\equiv C-R^{17}$ 、ここで  $u$  は 1～7 の整数であり、 $C_uH_{2u}$  は直鎖若しくは分岐アルキレンを表わし、 $R^{17}$  は炭素数 1～6 の直鎖アルキルを表わし、

5 E は、水素または  $-OR^{18}$ 、ここで  $R^{18}$  は炭素数 1～12 のアシル、炭素数 7～15 のアロイル若しくは  $R^2$  (ここで  $R^2$  は前記定義に同じ) を表わし、  
一般式は d 体、l 体または d l 体を表わす]。

2. 前記一般式 (I) において、

$R^1$  は、 $COOR^2$ 、

10 ここで  $R^2$  は、水素または薬理学的に受け入れられる陽イオン、であり、  
A は、

1)  $-(CH_2)_m-$

2)  $-CH_2-CH=CH-$

ここで、 $m$  は 1 から 3 の整数を示す、であり、

Y は、水素であり、

15 B は、 $-X-C(R^{11})(R^{12})OR^{13}$

ここで、 $R^{11}$ 、 $R^{13}$  は水素であり、X は、

1)  $-CH=CH-$

2)  $-C\equiv C-$  であり、

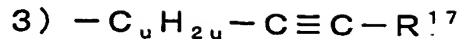
$R^{12}$  は、

20 1)  $-Z-Ar^2$

ここで Z は原子価結合、または  $C_tH_{2t}$  で表される直鎖または分岐アルキレンであり、 $t$  は 1～6 の整数を示し、 $Ar^2$  はフェニル、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル、または少なくとも 1 個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数 1～4 のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニルを表わし、または、

2)  $-Z-R^3$

25 ここで Z は前記定義に同じ、 $R^3$  は炭素数 3～12 のシクロアルキルを表し、または、



ここで $u$ は1～7の整数であり、 $C_uH_{2u}$ は直鎖または分岐アルキレンを表わし、 $R^{17}$ は炭素数1～6の直鎖アルキルを表わす、一般式は $d$ 体、 $l$ 体または $d\ l$ 体を表わす、請求項1記載の増強剤。

5 3. 前記一般式(I)に於いて、

$R^{11}$ は、 $COOR^2$ 、ここで $R^2$ は、水素または薬理学的に受け入れられる陽イオン、

$A$ は、 $-(CH_2)_m-$ であり、ここで、 $m$ は1から3の整数を示し、

$Y$ は、水素、であり、

10  $B$ は、 $-X-C(R^{11})(R^{12})OR^{13}$ 、ここで、 $R^{11}$ 及び $R^{13}$ は水素であり、

$X$ は、 $-CH=CH-$ 、であり、

15  $R^{12}$ は、 $-C_uH_{2u}-C\equiv C-R^{17}$ 、ここで $u$ は1～7の整数であり、 $C_uH_{2u}$ は直鎖若しくは分岐アルキレンを表わし、 $R^{17}$ は炭素数1～6の直鎖アルキルを表わし、

$E$ は、水素または $-OR^{18}$ 、ここで $R^{18}$ は $R^2$ (ここで $R^2$ は前記定義に同じ)を表わし、

一般式は $d$ 体、 $l$ 体または $d\ l$ 体を表わす、で表わされる化合物である、請求項1記載の増強剤。

20 4. 前記プロスタグランジンI誘導体が、ペラプロストまたは薬理学的に許容できる塩またはエステルである請求項1記載の増強剤。

5. 前記レニン-アンジオテンシン系の阻害物質がACE阻害剤である、請求項1ないし4のいずれか1項に記載の増強剤。

25 6. 前記ACE阻害剤が、エナラプリル、アラセプリル、デラプリル、ラミプリル、カプトプリル、リシノプリル、ベナゼプリル、リベンザプリル、キナプリル、イミダプリル、ゾフェノプリル、フォシノプリル、シラザプリル、テモカプリル、スピラプリル、ペリンドプリル、モエキシプリル、トランドラプリル、セロナプリル、ウチバプリル、オマパトリラト、サムパトリラトおよび、それぞれ

の化合物の薬理学的に許容できる塩から成る群から選択される請求項5記載の増強剤。

7. 前記レニン-アンジオテンシン系の阻害物質がアンジオテンシン II 受容体拮抗作用を有する化合物である請求項1ないし4のいずれか1項に記載の増強剤。

8. 前記アンジオテンシン II 受容体拮抗作用を有する化合物が、ロサルタン、エプロサルタン、カンデサルタン シレキセチル、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、オルメサルタン、EXP-3174、ゾラサルタン、サプリサルタン、エリサルタン、リピサルタン、ミファサルタン、  
10 フォラサルタン、エンブサルタン、フォンサルタン、E4177、YM358、ICI-D8731、TAK-536、CL-329167、ポミサルタン、カンデサルタンおよびそれぞれの化合物の薬理学的に許容できる塩から成る群から選択される請求項7記載の増強剤。

9. 前記アンジオテンシン II 受容体拮抗作用を有する化合物が、ロサルタン、  
15 エプロサルタン、カンデサルタン シレキセチル、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、オルメサルタン、EXP-3174、ゾラサルタン、サプリサルタン、エンブサルタン、カンデサルタンおよび、それぞれの化合物の薬理学的に許容できる塩から成る群から選択される請求項8記載の増強剤。

20 10. 腎疾患が糖尿病性腎症、糸球体腎炎、間質性腎炎、急性腎不全、慢性腎不全である請求項1ないし9のいずれか1項に記載の増強剤。

11. 腎疾患が慢性腎不全である請求項9記載の増強剤。

12. レニン-アンジオテンシン系阻害剤投与による、腎疾患時の血清クレアチニンの経時的な上昇抑制効果を増強する請求項1ないし11のいずれか1項に  
25 記載の増強剤。

13. レニン-アンジオテンシン系の阻害物質投与による、血清クレアチニンの逆数の経時的な低下の抑制効果を増強する請求項1ないし11のいずれか1項に記載の増強剤。

14. レニン-アンジオテンシン系の阻害物質投与による、腎疾患時の糸球体濾過量の経時的な低下抑制効果を増強する請求項1ないし11のいずれか1項に記載の増強剤。

5 15. 請求項1ないし14のいずれか1項に記載の増強剤と、レニン-アンジオテンシン系阻害剤とを有効成分として含む、腎疾患の治療又は予防剤。

16. 請求項1ないし14のいずれか1項に記載の増強剤と、レニン-アンジオテンシン系阻害剤を有効成分として含む薬剤とを別個に含み、該増強剤及びレニン-アンジオテンシン系阻害剤を同時に又は時間をずらして投与するための、腎疾患の治療又は予防用薬剤キット。

10 17. レニン-アンジオテンシン系の阻害剤を投与される患者に、請求項1ないし14のいずれか1項に記載の増強剤を投与することを含む、レニン-アンジオテンシン系の阻害剤による腎疾患の治療または予防効果の増強方法。

15 18. 請求項15又は16に記載の腎疾患の治療若しくは予防剤、又は腎疾患の治療若しくは予防用薬剤キットに含まれる薬剤を投与することを含む、腎疾患の治療又は予防方法。

19. 請求項1ないし4のいずれか1項に記載のプラスタグランジンI誘導体の、レニン-アンジオテンシン系の阻害剤投与による腎疾患の治療または予防効果の増強剤を製造するための使用。

20 20. 前記増強剤が、請求項5ないし14のいずれか1項に記載の増強剤である請求項19記載の使用。

1 / 1

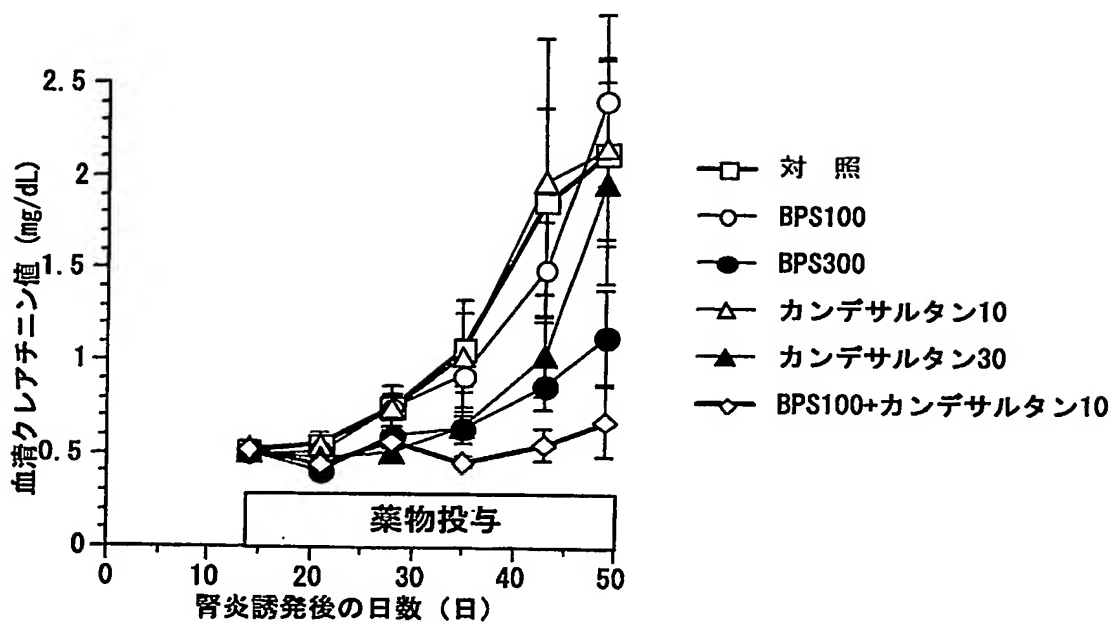


図 1

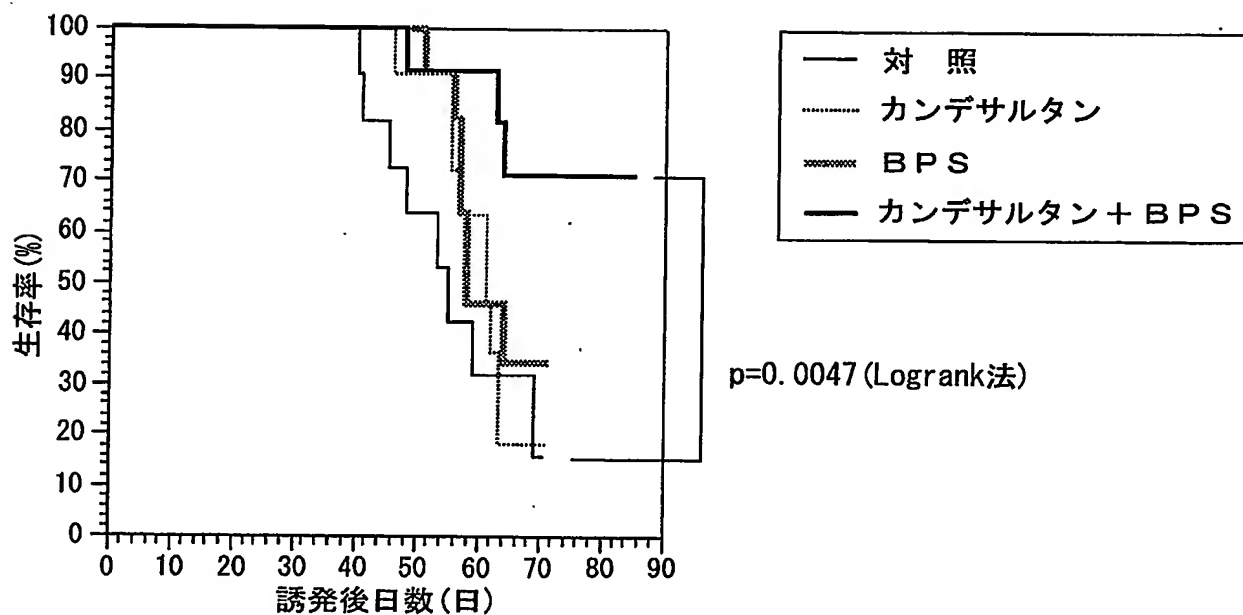


図 2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/006412

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/5585, A61K31/4184, A61K45/00, A61P9/12, 13/12,  
C07D307/93, 403/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/5585, A61K31/4184, A61K45/00, A61P9/12, 13/12,  
C07D307/93, 403/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 11-189536 A (Toray Industries, Inc.), 13 July, 1999 (13.07.99), Full text (Family: none)	1-16, 19-20
Y	WO 00/67748 A (Toray Industries, Inc.), 16 November, 2000 (16.11.00), Full text & EP 1106176 A1 & CN 1317962 A & JP 2000-616774 A & US 2003/0092760 A1	1-16, 19-20
Y	WO 97/02032 A (Merck & Co., Inc.), 23 January, 1997 (23.01.97), Full text & AU 9662916 A & EP 835106 A & JP 11-508894 A & AU 716519 B	1-16, 19-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
17 August, 2004 (17.08.04)

Date of mailing of the international search report  
31 August, 2004 (31.08.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/006412

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KIT E. PURDY et al., Prostaglandins buffer ANG II-mediated increases in cytosolic calcium in preglomerular VSMC, Am.J.Physiol., 1999, Vol.277, pages F850 to F858	1-16, 19-20



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/006412

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17-18

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 17 to 18 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv), to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K 31/5585, A61K 31/4184, A61K 45/00,  
A61P 9/12, 13/12,  
C07D 307/93, 403/10

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K 31/5585, A61K 31/4184, A61K 45/00,  
A61P 9/12, 13/12,  
C07D 307/93, 403/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 11-189536 A (東レ株式会社) 1999. 07. 13, 全文 (ファミリーなし)	1-16, 19-20
Y	WO 00/67748 A (東レ株式会社) 2000. 11. 16, 全文 &EP 1106176 A1 &CN 1317962 A &JP 2000-616774 A &US 2003/0092760 A1	1-16, 19-20

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 08. 2004

国際調査報告の発送日

31. 8. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  
八原 由美子

4C 9261

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

## C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 97/02032 A (メルク エンド カンパニー イン コーポレーテッド) 1997. 01. 23, 全文 &AU 9662916 A &EP 835106 A &JP 11-508894 A &AU 716519 B	1-16, 19-20
Y	KIT E. PURDY et al.; Prostaglandins buffer ANG II-mediated increases in cytosolic calcium in preglomerular VSMC, Am. J. Physiol., 1999, Vol.277, p.F850-F858	1-16, 19-20

## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 17-18 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 17-18 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 17条(2)(a)(i) 及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。